

氏 名	やなぎた いくみ 柳田 育美		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
報 告 番 号	乙第 1838 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学 位 論 文 題 目	Low HbA1c level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients （日本人高齢者糖尿病患者において HbA1c 低値はフレイルの重症度に関連する）		
論 文 審 査 委 員	（主 査）	福岡大学	教授 有馬 久富
	（副 査）	福岡大学	教授 松永 彰
		福岡大学	准教授 三角 佳生

内 容 の 要 旨

【目的】

高齢者糖尿病患者はフレイルを起こしやすく，介入して要介護を防ぐことは重要な課題である．今後の介入のために，高齢者 2 型糖尿病患者において，フレイルに影響する危険因子を明らかにすることを目的とした．

【対象と方法】

高齢者糖尿病患者におけるフレイルに及ぼすリスク因子に関する研究（牟田病院倫理委員会承諾番号 28-001、UMIN 登録番号 000026203）の対象患者は，当院の 65 歳以上の高齢者 2 型糖尿病患者 132 人（男性 63 人，女性 69 人，平均年齢 78.3±8.0 歳）．広義フレイルの指標である Clinical frailty scale（以下 CFS）を使用し，患者を臨床的に 9 段階に分類した（1：元気で活発．2：病気の症状がなくしばしば運動する．3：病気は治療で落ち着いているが通常歩行以上には活動できない．4：日常生活に支援は必要ないが疲れやすい，歩行が遅くなった．5：外出，買い物，調理などの手段的 ADL 障害．6：入浴，食事，排泄などの基本的 ADL の障害，外や家での活動に介助を要する．7：原因が何であれ完全に介助を要する．8：完全に介助を要し終末期に近い．9：平均余命 6 ヶ月以内の終末期）．段階の 1 から 4 は自立した生活ができる群で，5 から 9 は生活に何らかの介助が必要なフレイル群である．年齢，糖尿病歴，血液検査成績（HbA1c，RBC，Hb，Alb，AST，ALT，Cre，eGFR，UA，T-cho1，TG，HDL-C，LDL-C，補正 Ca，non-HDL），一般的身体計測結果（身長，体重，収縮期血圧，拡張期血圧，BMI），治療薬を診療記録より得

た．糖尿病治療薬に関しては，対象患者を「インスリン療法例」，非インスリン療法例を重症低血糖リスクのある「SU薬もしくはグリニド薬例」とリスクの少ない「その他薬剤と食事運動療法のみ」の3群に分類した．その他，高血圧症に対し降圧薬を内服しているか，脂質異常症に対しスタチンやフィbrate系薬剤を内服しているか評価した．更に，最初の評価から半年後のデータを同様に得た．目的変数はCFSとし，説明変数は年齢，血液検査成績，身体計測結果，治療薬とし単回帰分析を行い，有意な相関を認めた因子を説明変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った．

【結果】

全体の平均データでは，糖尿病罹病期間は 17.7 ± 11.3 年，HbA1cは $7.1 \pm 1.0\%$ ，BMIは $23.0 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ であった．インスリン療法19例，SU・グリニド薬44例，その他薬剤と食事運動療法のみが69例であった．CFS9の患者はいなかったため，CFS1-8に分けられた．自立生活群（CFS1-4：77人）とフレイル群（CFS5-8：55人）を比較すると，フレイル群で年齢が有意に高く（ $p < 0.001$ ），HbA1c（ $p < 0.001$ ）やRBC（ $p < 0.001$ ），Hb（ $p < 0.001$ ），Alb（ $p < 0.001$ ），体重（ $p < 0.001$ ），HDL-C（ $p < 0.01$ ），収縮期血圧（ $p < 0.05$ ）が有意に低値であった．糖尿病治療や降圧薬の使用数に有意差はなかったが，脂質異常症の治療薬使用は有意にフレイル群で少なかった（ $p < 0.05$ ）．単回帰分析で，CFS値と年齢（ $r = 0.51$ ， $p < 0.001$ ）は有意な正の相関を認め，CFS値とAlb（ $r = -0.62$ ， $p < 0.001$ ），Hb（ $r = -0.5$ ， $p < 0.001$ ），RBC（ $r = -0.47$ ， $p < 0.001$ ），体重（ $r = -0.36$ ， $p < 0.001$ ），HDL-C（ $r = -0.34$ ， $p < 0.001$ ），HbA1c（ $r = -0.31$ ， $p < 0.01$ ），BMI（ $r = -0.21$ ， $p < 0.05$ ）と収縮期血圧（ $r = -0.2$ ， $p < 0.05$ ）は有意な負の相関を認めた．肝・腎機能やその他脂質，UA，Ca，拡張期血圧，治療薬には有意な相関は認めなかった．重回帰分析では，高齢（ $p < 0.001$ ）と血中Alb低値（ $p < 0.001$ ）は最も強い独立した危険因子であり，血中HDL-C（ $p < 0.01$ ），収縮期血圧（ $p < 0.01$ ），HbA1c（ $p < 0.01$ ），T-cho1（ $p < 0.05$ ），体重（ $p < 0.05$ ）が低値であることが強い独立した危険因子であることが明らかとなった．CFSや重回帰分析で有意であった因子の半年後のデータを参照してみると，CFS値は有意に上昇（ $p < 0.001$ ）し，HbA1c（ $p < 0.01$ ）は有意に低下していた．

【結論】

高齢者2型糖尿病患者では，加齢と血中Alb低値が最も強いフレイルの危険因子であり，単回帰分析では有意であったHb値が重回帰分析では有意な因子ではなく，HbA1c低値は貧血とは独立した危険因子であることを明らかにした．高齢者2型糖尿病患者において，フレイルの重症度と相関する危険因子を初めて同定した．糖尿病患者の高齢化と共に，HbA1c高値だけでなく低値も，認知症や脳卒中，死亡率増加に関連するというU字の関係が報告された．非糖尿病でもHbA1cと死亡率は同様にU字の関係が示され，糖尿病治療や低血糖以外のHbA1c低値そのものが死亡率増加と関与している可能性がある．フレイルと糖代謝の関係の報告は，血糖が高いことがフレイルのリスク上昇と関係する

としている報告が多い。最近の高齢者を対象とした報告では、糖尿病患者では血糖と狭義フレイルはU字の関係（血糖 160mg/dl 未満や 180mg/dl 以上がリスク）があったと報告があった。我々は、CFS という広義フレイルを用い、高齢者では HbA1c が低いことがフレイルの重症度に関与する事を新しく示すことができた。MPI という別の広義フレイルの指標を用いた報告では低血糖とフレイルの関連が報告されており、我々は CFS という身体的・精神的・社会的要素を含む広義フレイルの指標を用いたことで身体的要素のみの狭義フレイルと異なった結果となった可能性がある。

また、我々の半年後のデータでは、重篤な低血糖を危惧する薬剤の使用例はむしろ減っていたが、フレイルは有意に悪化し、HbA1c は有意に低下していた。HbA1c は糖尿病治療の指標であるだけではなく、フレイル悪化の指標でもある可能性が示唆された。

本来、糖尿病やインスリン抵抗性、肥満、高血圧、脂質異常症は心血管のリスク因子とされるが、超高齢者では、栄養失調や慢性疾患に起因する reverse metabolism により、BMI や拡張期血圧、総コレステロールや HDL-C、インスリン抵抗性が「低い」ことが総死亡を予測していたという報告がある。高齢化社会の進行により、これまで数値が高いことがリスク因子とされていたものが、低いものがリスクとなる報告がみられるようになった。生命予後に不利益か利益かの年齢のターニングポイントがあり、中高年と高齢者ではリスク因子が逆の関係となる可能性が報告されている。すなわち、中高年では高血糖、肥満、高血圧、脂質異常症などの metabolic syndrome と言われるリスク因子が、加齢によって、低栄養等に起因する reverse metabolism により、それらが低値であること（HbA1c 低値、低体重、低血圧、低コレステロール血症）がフレイルの重症度に影響すると考察した。これらのリスク因子を改善するための介入を行うことで、健康寿命を延伸させることが今後の目標である。

審査の結果の要旨

本論文は高齢者 2 型糖尿病患者において、フレイルの重症度と関連する危険因子を同定するために行った横断研究である。申請者らは、Clinical frailty scale（以下 CFS）という広義フレイルを用い、加齢と、血中 Alb、血中 HDL-コレステロール、収縮期血圧、HbA1c、血中総コレステロール、体重が低値であることがフレイルの重症度に関与する事を見出した。また、同じ対象者を半年後に追跡したデータでは、重篤な低血糖を危惧する薬剤の使用例はむしろ減っていたが、フレイルは有意に悪化し、HbA1c は有意に低下していた。HbA1c 値は糖尿病治療の指標であるだけではなく、フレイル悪化の指標でもある可能性が示唆された。高齢化社会の進行により、これまで数値が高いことがリスク因子とされていたものが、低いものがリスクとなる報

告がみられるようになってきている。すなわち、中年では糖尿病や肥満、高血圧、脂質異常症などの metabolic syndrome と言われるリスク因子が、加齢によって、低栄養等に起因する reverse metabolism により、それらが低値であること（HbA1c 低値、低体重、低血圧、低コレステロール血症）がフレイルの重症度に影響すると申請者らは結論づけた。

1. 斬新さ

高齢者糖尿病患者における、フレイルの重症度に関連する危険因子の詳細な検討はなされていない。本研究は高齢 2 型糖尿病患者において、フレイルの重症度と HbA1c 値の関係を示した本邦で初めての報告である。また、身体的、心理的、社会的な側面を含む、広義フレイルの指標の CFS を用いてフレイルと糖尿病の関係を検討した他に類のない研究であり、斬新さを認める。

2. 重要性

日本では高齢者糖尿病患者が増加し、全糖尿病患者の 50% 程度を占めているという現状がある。高齢者糖尿病患者はフレイルを起こしやすく、介入して要介護を防ぐことは重要な課題である。本研究で、フレイルの重症度に関連する様々なリスク因子を示すことができたと同時に、HbA1c 値は糖尿病治療の指標であるだけでなく、フレイル悪化の指標でもある可能性が示された。HbA1c の下限が提示されるなど、日本糖尿病学会/日本老年医学会の合同委員会による治療目標が定められている現在、本研究は、HbA1c 低値がフレイル悪化にも影響することを考慮して糖尿病治療を行う必要性があることを示す、重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

本研究は牟田病院倫理委員会（承認番号 28-001）で承認され、実施された。統計学的解析は公平性、正確性を期すために独立した機関で行われ、その手法、結果の解釈も適切であった。また、本論文は査読を経て Journal of Diabetes Investigation にすでに掲載されており、研究方法の正確性は担保されていると認められる。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、詳細かつ正確に表現されており、table や figure を用いて簡潔に表現されている。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分に検討し、本研究での対象患者におけるフレイルの重症度と関連する危険因子を示し、HbA1c 低値がフレイルのリスク因子となりうる可能性を明確に示している。

5. 主な質疑応答

Q: フレイル群と非フレイル群での男女の割合はどうであったのか、また CFS 1～8 の

それぞれの段階で対象患者は何名ずついたのか。また、外来患者・入院患者は混ざっているのか。たった半年間でフレイルが有意に悪化しているのはショックな事実である。

A: 有意ではなかったが、フレイル群で女性がやや多かった。CFS の各段階での人数は、CFS 1 : 27 名、CFS2 : 20 名、CFS3:8 名、CFS4:22 名、CFS5:12 名、CFS6:26 名、CFS7:14 名、CFS8:3 名であり、外来患者がほとんどの人数を占めるが、外来患者ではフレイル重度に当てはまる場合が少ないだろうと考え、入院患者も 5 名程ランダムに対象患者に入れている。外来でも半年間では大きく患者の状態変化はないように感じていたが、データを取ってみると有意にフレイルが悪化しているという事実が分かった。

Q: 高齢者で HbA1c 低値がリスクとなるとのことだが、年齢で補正するとリスク因子は消えてしまうのか。

A: 年齢での補正は行っていないが、これまで若年～中年を対象とした研究 (UKPDS) では血糖値が低い方が糖尿病の細小血管合併症を予防することが言われており、HbA1c が低いことが良いとされていたが、近年の、65 歳以上、70・80 歳以上の高齢者を対象とした研究では、血糖・脂質・血圧の数値が低い方が死亡率と関わっているという報告が多くみられているため、加齢に伴い HbA1c 低値はリスクになると考える。

Q: データはある程度の期間の平均のものなのか、またあるワンポイントでとっているのか。平均でとっていない理由はなぜか。

A: 臨床研究を開始するにあたってデータを取ると定めた月のワンポイントで取っている。平均でとっていない理由としては、糖尿病の定期外来に来る頻度が患者によって 1～3 か月とばらつきがあるため、平均データが正確に取れる方と取れない方が出てくる可能性があり、定めた月に一番近い日のワンポイントでデータを取っている。

Q: 単回帰分析では Hb 低値が有意な因子であったが、重回帰分析では消えてしまうのはなぜか。お互いに関係ある因子であるため消えてしまったのかもしれないので、それならば Hb を抜いて重回帰分析を行えば HbA1c がもっと有意な因子として出たかもしれない。Hb は絶対値、HbA1c は%と数値の単位が違うせいかもしれない。解析の信頼性はどうか。

A: 我々も Hb は HbA1c と密接に関係していると考えているため、重回帰分析でも Hb 低値は残るかと思ったが、フレイルの有意なリスク因子には含まれなかった。ご指摘の通り、バイアスや単位の可能性もあり、今後の課題として検討を行いたい。統計は独立した機関で行われており、手法に問題はないと考えている。

Q: 高齢者で HbA1c が低値であるということは低栄養状態や生存能力の低さなどを反映しているのか。また、今後も継続的にデータを取ることで、HbA1c が下がる患者か

下がらない患者かで寿命に差がでるかを調べるとまた面白いのではないか。

A: HbA1c が低値であると死亡率が高いという近年の様々な報告では、一貫して高齢で、複数の併存疾患、体重減少、栄養失調の有病率が高かったという特徴があった。低栄養や慢性疾患に起因するリバースメタボリズムにより、低 A1b や低 HbA1c を含む今回の因子がフレイルの悪化に影響していると考え。高齢者における低栄養や慢性疾患を併存している状態等を反映していると考え。今後もデータを継続的に集め、HbA1c が寿命等に影響してくるか評価したい。

Q: HbA1c 低値がフレイルと影響が分かった現状で、今後はフレイルの患者に対し糖尿病の治療目標はどのように考えていくべきなのか。

A: 2016 年に日本糖尿病学会/日本老年医学会合同委員会により高齢者の治療目標の合意声明が発表された。フレイルの評価でも含まれる ADL の状態や、認知症の状態によりカテゴリー分けがなされ、重症低血糖が危惧される薬剤を使用している場合は HbA1c の下限が設けられているのが特徴である。このように、高齢者糖尿病の治療は、厳格ではなく緩徐なコントロールを目指す流れになってきている。治療目標の判定は項目が多く複雑な点もあるため、牟田病院ではフレイル・ADL の問診票を作成し、診療の中で出来るだけ簡便に評価できるように工夫する等の取り組みを行っている。

Q: 副論文ではサルコペニアのリスク因子の臨床研究を行っているが、結果は今回とは違ったのか。なぜ糖尿病患者を対象としたのか。

A: サルコペニアは身体的な要素が強く、診断も筋力や筋肉量などの数値を測定した上で行っている。フレイルは、身体的のみではなく、社会的・精神的要素も含まれる。サルコペニアのリスク因子の結果には A1b 低値や HbA1c 低値は含まれず、フレイルも有意なリスク因子ではなかったため、改めてサルコペニアとフレイルはまた違う状態であることが分かった。主論文の評価項目に内分泌等の項目を追加した研究であることや、糖尿病チームを中心として行った研究であるため、糖尿病患者を対象とした研究となった。今後は対象患者数を増やし、非糖尿病患者でもデータを取り糖尿病患者と非糖尿病患者で比較した結果が出せるようにしたい。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ、申請者は適切に回答した。本論文は、日本人高齢者糖尿病患者において、HbA1c 低値がフレイルの重症度に関係することを初めて示した研究であり、新規性が高く、学位論文に値すると評価された。